

# Samo ozdravljenje ni dovolj

Olga Blatnik, Jurij Miloš Borovšak, Berta Jereb

## Izvleček

Z izboljšanjem zdravljenja malignomov pri otrocih se je izboljšalo njihovo preživetje, vendar se po ozdravitvi sčasoma lahko razvijejo škodljive pozne posledice zdravljenja. Te spremembe, ki so pogosto asimptomatske, lahko pravočasno odkrijemo le, če bolnike redno spremljamo tudi po končanem zdravljenju. V prispevku predstavljamo primer bolnika, ki je bil v otroštvu obsevan in zdravljen s kemoterapijo, umrl pa je mlad z znaki srčne okvare, h kateri je verjetno prispevalo onkološko zdravljenje. Spremembe na srcu je pokazala šele obdukcija.

## Uvod

V zadnjih petih desetletjih se je zdravljenje otrok z malignomi dramatično izboljšalo, s tem pa tudi njihovo preživetje: preživi tudi do 80 % otrok z rakom. Posledica zdravljenja pa so tudi škodljive spremembe, ki se lahko pojavijo še mesece in leta po ozdravitvi primarnega raka. S številnimi raziskavami na tem področju so ugotovili, da 60 do 90 % preživelih odraslih zboli za katero od kroničnih poznih posledic zdravljenja in da te v 20 do 40 % ogrožajo in včasih skrajšajo njihovo življenje. Pričakovati je, da bo zgodnejša umrljivost med preživelimi še naraščala (1).

Najpogostejše škodljive posledice vključujejo vpliv na rast in razvoj, delovanje organov, reproduktivno zdravje, nastanek sekundarnih tumorjev in vpliv na zdravje potomcev (2). Medtem ko so v zadnjih desetletjih o poznih okvarah na srcu največ poročali po zdravljenju z antraciklini, so neugodne učinke na srce po obsevanju mediastinuma opazovali že zgodaj, vendar o kliničnih opažanjih podrobneje poročajo šele v zadnjem obdobju (3). Tako so v eni izmed študij ugotovili, da je bila srčna okvara na drugem mestu med vzroki smrti med 387 bolniki, ki so se zdravili zaradi Hodgkinove bolezni.

Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu so najbolj odvisne od narave in lokalizacije tumorja ter od načina zdravljenja, vendar sta tveganje za okvaro in stopnja okvare v veliki meri odvisna tudi od številnih drugih dejavnikov, kot so spol, starost ob postavitvi diagnoze, predhodno zdravstveno stanje, življenjske navade, genetski dejavniki.

Posledice zdravljenja raka pri posameznem bolniku ugotavljamo z rednimi kliničnimi pregledi in ustreznimi preiskavami, v redkih primerih pa jih odkrijemo šele z obdukcijo.

## Opis primera

K. L. je bil na Onkološkem inštitutu prvič pregledan julija 1978, star 5 let. Leto dni prej so ga zaradi povečanih bezgavk na vratu pregledovali v murskosoboški bolnišnici. Takrat so mu eno izmed bezgavk odstranili in histološki pregled je

pokazal limfoidno hiperplazijo. Zaradi močno pozitivnega Mantouxovega testa je prejemal Eutizon. Ob kontrolnem pregledu so ugotovili, da so se bezgavke povečale, v krvni sliki pa so odkrili anemijo, normalno sedimentacijo eritrocitov in povečane vrednosti bakra.

Ob prvem pregledu na Onkološkem inštitutu je bilo levo na vratu tipati povečane, med seboj zrasle bezgavke, ki so segale od mandibule do supraklavikularne kotanje in so se pomikale od podlage. Drugod ni bilo tipati povečanih bezgavk, prav tako ni bilo hepatosplenomegalije. Občasno je imel zvišano telesno temperaturo nad 38 °C. Revizija histološkega preparata odstranjene bezgavke je pokazala, da gre za mešanocelični tip Hodgkinove bolezni. S slikovnimi preiskavami so ugotovili, da gre za stadij III B s prizadetostjo vratnih, ingvinalnih, mediastinalnih in retroperitonealnih bezgavk ter vranice. Začel je zdravljenje s kemoterapijo. Do aprila 1979 je prejel 6 ciklov po shemi MOPP. Med zdravljenjem je prebolel herpes zoster, pojavile so se tudi kožne spremembe, najverjetneje v sklopu paraneoplastičnega sindroma. Po kemoterapiji je bil dosežen popoln regres povečanih bezgavk, vrednosti bakra v krvi pa so bile še vedno povečane. Zdravljenje se je končalo julija 1979, ko so bezgavke v vseh prizadetih predelih obsevali z odmerkom 30 Gy.

Redno je hodil na kontrole, najprej na hematološki oddelek otroške klinike v Ljubljani, nato na Onkološki inštitut.

Septembra 1991, ko je bil star 17 let, so ugotavljali zmanjšano, neproporcionalno rast (višina 162 cm), predvsem nižjo sedno višino, atrofijo leve strani vratu in srednjega dela toraksa, vdrt spodnji del sternuma in kifoskoliozo. Izvidi krvnih preiskav in testiranja delovanja hipotalamično-hipofizne osi so bili v mejah normale. Končal je le osnovno šolo. Pri sistematskem pregledu v osmem razredu so mu odkrili šum na srcu, zato so mu odsvetovali nadaljnje šolanje za tesarja. Šum so decembra 1991 opredelili kot sistolični šum 2/6 brez propagacije.

V naslednjih letih je redno hodil na kontrole, izvidi preiskav krvi in ščitničnih hormonov so bili normalni, prav tako rentgenski posnetki pljuč in mediastinuma. Ker se je še vedno želel izučiti za tesarja, so po pregledu vseh izvidov (rentgen pljuč in srca, ventrikulografija srca) in avskultaciji srca sklenili, da ni znakov bolezni, zaradi katerih bi mu ta poklic odsvetovali, zato je dobil zdravniško potrdilo. Povedal pa je, da kadi in pogosto zahaja v diskoteke.

Aprila 1994 je na kontroli povedal, da si je glede tesarskega poklica premislil, saj je dobro zaslužil s priložnostnimi, težkimi fizičnimi deli, ki jih je opravljal tudi po 12 ur na dan.

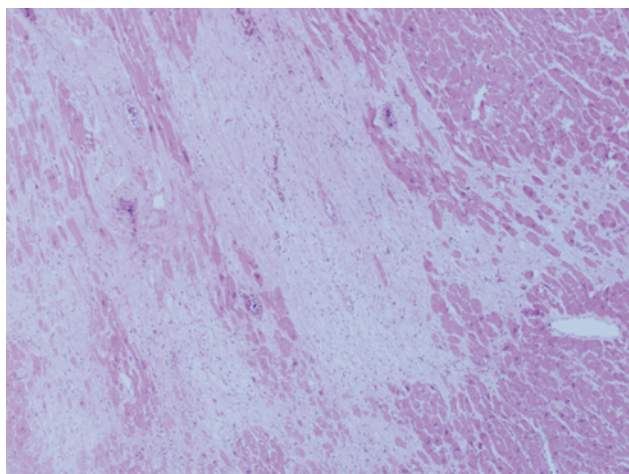
Ob pregledu aprila 2000 še vedno ni imel redne zaposlitve. Opravljal je težka dela in še vedno je kadil. Jemal ni nobenih zdravil. Pri pregledu ni bilo novih sprememb, sistolični šum je bil še prisoten. Priporočili so mu pregled pri endokrinologu, vendar se zanj ni odločil, obljubil pa je, da ga bo opravil naslednje leto.

Na kontrolo ga ni bilo. Po ponovnih vabilih se je zadnjikrat oglasil novembra 2004, ko je bilo ugotovljeno nespremenjeno stanje. Svetovanega pregleda pri kardiologu ni opravil. Kljub vabilom na ponovni pregled na Onkološki inštitut ni prišel.

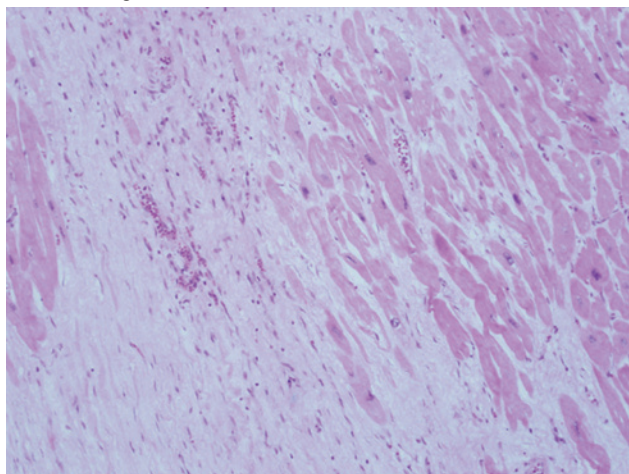
Umrli je v splošni bolnišnici Murska Sobota 4. maja 2008, star 35 let. V isti bolnišnici je bila opravljena obdukcija.

Neposredni vzrok smrti je bila odpoved ishemično okvarjenega, blago hipertrofičnega srca. V zadnji steni levega ventrikla in interventrikularnem septumu so bile številne brazgotine različne starosti (Slika 1, Slika 2), na koronarnih arterijah pa številni aterosklerotični plaki, ki svetline žil niso pomembneje ožili. Makroskopskega suma, da gre za akutni miokardni infarkt lateralne stene desnega ventrikla, histološko nismo potrdili. Na srčnih zaklopkah ni bilo patoloških sprememb. Ateroskleroza aorte je bila zmerna.

**Slika 1.** Brazgotina v miokardu.



**Slika 2.** Brazgotina v miokardu.

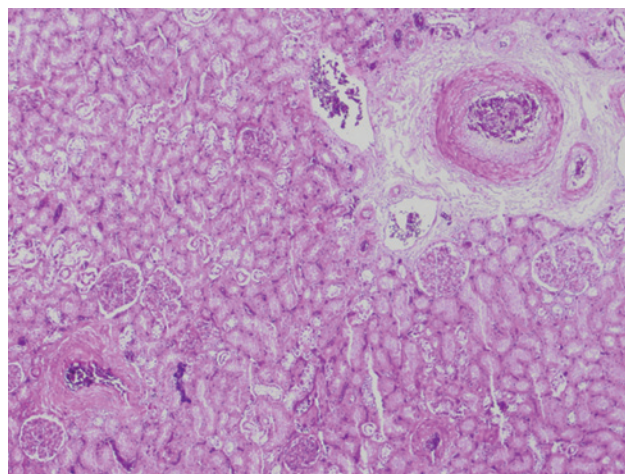


V pljučih so bili vidni številni intraalveolarni siderofagi, posreden dokaz levostranskega srčnega popuščanja, v zmrno povečani vranici pa fibroplazija rdeče pulpe, posledica kronične kongestije. V jetrih ni bilo prepričljivih histoloških znakov kroničnega zastoja.

V ledvicah smo odkrili fibrointimalno hiperplazijo posameznih večjih žil (Slika 3) in hialinozo posameznih arteriol, ki ju pri sicer zdravem človeku v teh letih ne bi pričakovali. Običajno sta posledica arterijske hipertenzije, vendar menimo, da sta bili v tem primeru najverjetneje posledica obsevanja. Na glomerulih, tubulih in v intersticiju ni bilo pomembnejših histopatoloških sprememb, našli smo le še majhen (5 mm v premeru) metanefrični adenom, ki je bil najbrž asimptomatski.

Znakov za ponovitev Hodgkinovega limfoma ni bilo.

**Slika 3.** Fibrointimalna hiperplazija večjih žil v ledvicah.



## Diskusija

Srčno-žilne bolezni so pomemben zaplet obsevanja mediastinuma zaradi malignomov, predvsem Hodgkinovega limfoma in karcinoma dojke, pa tudi pljučnega karcinoma, germinalnih tumorjev in tumorjev timusa. Razvijejo se leta po končanem zdravljenju, najbolj pa so ogroženi tisti, ki so bili zdravljeni v otroštvu ali v najstniških letih. Prizadete so lahko vse strukture srca – perikard, miokard, zaklopke, prevodni sistem in koronarne arterije. Okvara miokarda in perikarda po obsevanju je posledica okvare drobnega žilja, predvsem endotelnih celic, zaradi česar postopno pride do obstrukcije svetline žil in nastanka trombov. Sčasoma se kljub proliferaciji nepoškodovanih endotelnih celic zmanjša število prehodnih kapilar, kar privede do ishemije in fibroze. Ta povzroča spremenjeno complianco miokarda, okvaro prevodnega sistema, zadebelitve in adhezije perikarda. Posledica fibroziranega venskega in limfnega žilja je tudi ovirana drenaža zunajcelične tekočine, kar pripomore k razvoju perikardnega izliva (4).

Tudi na zaklopkah se razvije fibroza (s kalcifikacijami ali brez njih). Patogeneza njenega nastanka ni pojasnjena. Ker so zaklopke avaskularne, je ne moremo pripisati okvari mikrocirkulacije, morda pa igra vlogo v njenem razvoju višji tlak v sistemskega obtoku, saj sta pogostejše prizadeti mitralna in aortna zaklopka (4).

Obsevanje vpliva tudi na koronarne arterije, najverjetneje prek podobne okvare drobnih žil kot v miokardu, kar vodi v fibrointimalno hiperplazijo, tromboze, morda tudi v odlaganje lipidov. Poročali so, da je, v primerjavi z običajno koronarno boleznijo, v koronarnih žilah po obsevanju količina gladkih mišic medije znatno zmanjšana, izrazita pa je fibroza medije in adventicije (4). Kaže, da je pri obsevanih bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni (npr. prehrana z veliko maščob, kajenje), ateroskleroza pospešena. Večjo incidenco fibroze in arterioskleroze po obsevanju so ugotavljali tudi v drugih žilah, npr. karotidnih in ledvičnih arterijah. Pri našem bolniku smo ugotovili blage do zmerne aterosklerotične spremembe na ledvičnem žilju, vendar brez drugih sprememb na ledvičnem parenhimu.

Tveganje za srčno okvaro po obsevanju mediastinuma je večje pri tistih, ki so bili obsevani v otroštvu, in pri tistih, ki so skupno prejeli več kot 30 Gy. Klinična slika je pestra, od asimptomatskih stanj do akutnih, katastrofalnih dogodkov.

Pomemben dejavnik tveganja za srčno okvaro pri onkoloških bolnikih je tudi kemoterapija, zlasti zdravljenje z antraciklini, npr. doksorubicinom, ki okvarja miokard. Obsevanje najverjetneje še poveča kardiotoksičnost antraciklinov (4). Da bi se izognili srčnim okvaram, moramo ob hkratnem zdravljenju s kemoterapijo skrbno uravnavati odmerke obsevanja.

### Sklep

Predstavili smo primer bolnika, ki se je v otroštvu zdravil zaradi Hodgkinove bolezni in je zaradi srčne odpovedi umrl mlad, brez znakov raka. Tveganje za srčno okvaro po obsevanju je večje pri tistih, ki so bili obsevani v otroštvu, in pri tistih, ki so prejeli skupno več kot 30 Gy. Take bolnike je treba spremljati do konca življenja, tudi z ehokardiografskimi preiskavami, s katerimi lahko odkrijemo spremembe na srcu, ki so za življenja pogosto asimptomatske (2). Pri našem bolniku jih z opravljenimi preiskavami nismo ugotovili.

Na njegovo zgodnjo smrt sta poleg maligne bolezni in zdravljenja najverjetneje vplivala tudi predhodno zdravstveno stanje in način življenja. Na vabila na kontrolne preglede v ambulanto za pozne posledice in kontrolne preiskave se je neredno odzival. Opravljal je težka fizična dela, ki zanj niso bila primerna, in veliko je kadi. Domnevamo lahko, da bi ob primerni klinični obravnavi in bolj zdravem načinu življenja lahko dosegel višjo starost. Nesorazmerje med klinično sliko in izvidom obdukcije nas opozarja, da moramo računati z asimptomatsko srčno okvaro. Prispevek obdukcije k našemu razumevanju takšnih primerov pa je bistvenega pomena.

### Literatura

1. National Cancer Institute, Late effects of treatment for childhood cancer. url: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional>
2. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatric Oncol* 2000; 34 (4): 256–258.
3. Balažic J, Frković-Grazio S, Jereb B. Cardiac death 25 years after successful treatment for Hodgkin's disease – case report. *For Sci Int Suppl Ser* 2009; 1 (1): 43–45.
4. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 45: 55–75.
5. Rakovec P, Zadavec Zaletel L, Latifić Jasnić D, Jereb B. Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni (opis primera). *Onkologija* 2011; 1: 59–60.